

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Кускова Андрея Николаевича «Амфифильные полимеры N-винилпирролидона и наноразмерные лекарственные формы на их основе», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 03.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)», 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения»

### **Актуальность выбранной темы исследования**

Диссертационная работа Кускова А.Н посвящена тематике, имеющей высокую актуальность для современной биотехнологии, фармацевтики, медицины, а также для косметологии и пищевой промышленности. Автор представил новые научные положения в области разработки наноразмерных носителей широкого диапазона различных биологически активных веществ с помощью супрамолекулярной самоорганизации амфифильных полимеров N-винилпирролидона, а именно, регулирования строения и свойств амфифильных полимеров за счет условий их синтеза, адаптации параметров и свойств получаемых носителей и строения амфифильного полимера, а также оптимизации методов включения активных субстанций различной природы, обеспечивающих оптимальное сочетание свойств для получаемых полимерных наночастиц. Таким образом, результаты работы Кускова А.Н. направлены на обеспечение максимальной биологической активности лекарственного вещества, включенного в полимерные наночастицы, обеспечивающие его доставку и терапевтическое воздействие в живых системах, с одновременным снижением побочной активности препаратов и повышением их биосовместимости.

### **Новизна исследования**

Новизной и несомненной заслугой автора является разработка методов синтеза новых амфифильных полимеров и сополимеров N-винилпирролидона, позволяющих регулировать молекулярную массу гидрофильного фрагмента полимера, природу алифатического гидрофобного фрагмента и массового

соотношения гидрофобной и гидрофильной частей синтезируемых полимеров для оптимизации свойств лекарственных форм, созданных на их основе. Более того, диссертанту удалось разработать методы синтеза новых функциональных амфифильных полимеров, содержащих эпоксидные, альдегидные, аминокислотные и другие группы, которые могут найти применение при создании носителей для направленного транспорта активных субстанций в организме.

Особо следует выделить впервые продемонстрированную возможность использования с высокой эффективностью наноразмерных частиц на основе амфифильных полимеров N-винилпирролидона в качестве носителей активных веществ различной природы и классов. Впервые были получены полимерные наноносители, содержащие как высокомолекулярные активные вещества (фактор крови IX, соевый ингибитор протеиназ типа Баумана-Бирк и его производные) так и низкомолекулярные лекарственные вещества (противовоспалительный препарат индометацин, противогрибковые антибиотики нистатин и амфотерицин В).

В работе, в условиях *in vitro* и *in vivo* впервые также установлены преимущества новых полимерных наноразмерных форм с иммобилизованными активными веществами, заключающиеся в повышенной или сравнимой с чистой активной субстанцией эффективности, пролонгированном профиле выделения и пониженной токсичности по отношению к культурам клеток или в организме экспериментальных животных.

### **Научная и практическая значимость работы**

Фундаментальные исследования, выполненные Кусковым А.Н. в рецензируемой докторской диссертации, имели четкую прикладную направленность – разработку принципов формирования устойчивых, наноразмерных систем на основе амфифильных полимеров с регулируемым строением, способных эффективно включать и транспортировать различные биологически активные вещества, в зависимости от конкретных задач



биотехнологии, фармацевтике и медицине. Поэтому работа, выполненная Кусковым А.Н., имеет хорошо проработанное практическое значение. Применение разработанных водных суспензий наночастиц амфифильного поли-N-винилпирролидона дает возможность создавать инъекционные, трансмукозальные, и парентеральные формы введения для плохорастворимых и нерастворимых биологически активных веществ.

### **Структура работы**

Диссертация изложена на 327 страницах и представлена в традиционном формате: список сокращений, введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы и список литературы, включающий 320 публикаций. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 83 рисунками. Изложение материала диссертации логично, анализ литературных данных и обсуждение полученных соискателем экспериментальных результатов последовательны и выполнены на высоком профессиональном уровне.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы и степень разработанности проблемы, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, характеризует научную новизну и практическую значимость работы.

В литературном обзоре рассматриваются вопросы использования различных наноразмерных систем в качестве носителей биологически активных веществ. Особое внимание уделяется полимерным наночастицами на основе амфифильных полимеров, основным типам таких полимеров и методам их синтеза. Кроме того автор уделяет внимание существующим современным методам получения наноразмерных носителей активных субстанций на основе полимеров различной природы. Следует особо отметить важную часть обзора литературы, а именно выполненную соискателем критическую оценку возможностей применения полимерных наночастиц в медицине, фармацевтике и биотехнологии, а также сформулированные требования к полимерным наноразмерным носителям. В целом обзор литературы информативен,

демонстрирует глубокое знакомство диссертанта с кругом изучаемых проблем и хорошо обосновывает актуальность ставящихся в работе научных и практических задач.

Следующий раздел работы посвящен непосредственно интерпретации результатов исследований, их сопоставлению с известными в литературе данными и описанию возможного практического применения полученных результатов. Нужно отметить высокий уровень новизны проведенных соискателем исследований. Заслуживает внимания то, что подход автора к созданию эффективных систем доставки биологически активных веществ на основе полимерных наночастиц является комплексным и охватывает все важнейшие аспекты предмета исследования, например разработка новых амфифильных полимеров N-винилпирролидона с регулируемыми размерами гидрофильной и гидрофобной части, в том числе, содержащих дополнительно функциональные группы, варьирование размеров и свойств получаемых полимерных наночастиц в зависимости от их состава и строения полимера, оптимизация включения в полимерные носители широкого круга активных субстанций, как высоко-, так и низкомолекулярных, а также изучение стабильности, биологической совместимости и биологической активности разработанных наноразмерных форм биологически активных веществ и сравнение их эффективности и безопасности с существующими лекарственными формами этих же субстанций.

В экспериментальной части Кусков А.Н. привел описание использованных в работе соединений, методов синтеза и исследования амфифильных полимеров N-винилпирролидона и наноразмерных форм биологически активных веществ на их основе. При этом описаны разработанные методы синтеза амфифильных полимеров контролируемого строения, получения на их основе наночастиц прямым растворением, диализным и эмульсионным методами, создание наночастиц с включенными лекарственными веществами различной природы, их тестирования на клетках и лабораторных животных. Следует отметить, что при выполнении диссертационной работы Кусков А.Н. использовал наиболее



современные методы анализа: хроматографию, ИК- и ЯМР-спектроскопию, динамическое светорассеяние, флуоресцентную, сканирующую и трансмиссионную электронную микроскопию. Эксперименты на клетках и лабораторных животных проводились по стандартным протоколам, что гарантировало получение статистически значимых результатов. В соответствии с поставленной задачей в работе были оптимизированы состав и размер наночастиц, а также методы включения в них различных плохорастворимых биологически активных субстанций для целевых применений в медицине, биотехнологии и фармацевтике.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

Представленные в диссертации результаты могут быть широко использованы в практических работах по применению полимерных наночастиц, как универсальных носителей для транспорта самых различных биологически активных веществ, что особенно необходимо для решения задач современной биомедицины, биотехнологии и фармацевтики. Относительная простота получения амфифильных полимеров и наночастиц на их основе позволяет также применить предложенные в работе методы их получения и в смежных областях, например, в косметологии.

### **Замечания по диссертации**

В качестве замечаний по работе следует отметить:

1. В диссертации упоминается, что определение среднего размера наночастиц и их распределения по размерам проводили методом динамического светорассеяния при 25 °С. Почему? Размеры частиц надо было определять при 37 °С. Если при такой температуре они не стабильны, значит их затруднительно применять в организме в качестве систем доставки.

2. Определенный в работе поверхностный заряд полученных наночастиц в большинстве случаев составил порядка -10 мВ. Известно, что коллоидные системы с поверхностным зарядом частиц менее +25 мВ и более -25 мВ

являются нестабильными. Не затруднит ли это применение препаратов на основе таких носителей?

3. В работе уделено мало внимания изучению процесса инъекционного введения наночастиц с включенным лекарственным веществом в условиях *in vivo*. Поскольку этот способ введения предполагается для данной лекарственной формы в качестве основного, его желательно исследовать более подробно.

4. В работе использовалось большое количество разных полимеров, для их обозначения используются сложные аббревиатуры, что затрудняет чтение работы.

Следует подчеркнуть, что отмеченные недостатки имеют принципиальный характер или относятся к оформлению работы, и не уменьшают ценности и значимости диссертации в целом.

### **Заключение**

Совокупность полученных результатов является значительным вкладом в химию высокомолекулярных соединений биомедицинского назначения, и биотехнологию новых препаратов биологически активных веществ, и свидетельствует о высокой квалификации автора. Материалы диссертации опубликованы в 15 статьях в журналах, рецензируемых ВАК, в 8 патентах на изобретения и были неоднократно доложены на международных и российских научных конференциях и семинарах. Выводы диссертации отражают поставленные задачи и соответствуют содержанию работы и опубликованным результатам. Автореферат отвечает содержанию диссертации, раскрывает ее новизну и актуальность и дает полное представление об основных результатах и выводах. Выносимые на защиту положения полностью подтверждены экспериментальными результатами и не вызывают сомнения.

Диссертация представляет собой законченное научное исследование, которое по актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного



постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842.

Рецензируемая диссертация соответствует п.8 «Разработка научно-методических основ для применения стандартных биосистем на молекулярном, клеточном, тканевом и организменных уровнях в научных исследованиях, контроле качества и оценки безопасности использования пищевых, медицинских, ветеринарных и парфюмерно-косметических биопрепаратов» паспорта специальности 03.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)» и п.9 «Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники» паспорта специальности 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения», а ее автор Кусков Андрей Николаевич достоин присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 03.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)», 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения».

Доктор технических наук

(05.17.04 – Технология органических веществ),

академик РАН, профессор,

кафедры промышленной фармации Первого

Московского государственного медицинского

университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ

(Сеченовский Университет)



Береговых Валерий Васильевич

Отзыв официального оппонента Береговых В.В. заверяю

